

Anticholinergní léčiva a kumulace jejich nežádoucích účinků u seniorů

MUDr. Michal Prokeš, PharmDr. Josef Suchopár

DrugAgency, a. s., Praha

Kumulativní účinek užívání více léků s anticholinergním účinkem se nazývá anticholinergní zátěž. Takové působení může mít nepříznivý dopad na kognici pacienta a zvýšit riziko demence zejména u seniorů, což bylo prokázáno v několika velkých studiích. Cílem tohoto přehledového článku je seznámit lékaře s riziky anticholinergního působení léků, protože předepisování anticholinergik není vzácnou událostí ani u pacientů s vysokým rizikem demence. Je žádoucí, aby lékaři pečlivě hodnotili přínosy a rizika léčivých přípravků a aby pokud možno snižovali anticholinergní zátěž u svých pacientů. Seznamy léků s anticholinergním účinkem by měly být běžně používány nejen ve výzkumu, ale také v každodenní klinické praxi ke kvantifikaci anticholinergní zátěže u seniorů.

Klíčová slova: léky s anticholinergním působením, demence, anticholinergní zátěž.

Anticholinergic drugs and cumulation of their side effects in elderly

The cumulative effect of using multiple medicines with anticholinergic effect is called anticholinergic burden. Such effects may have an adverse impact on the patient's cognition and which can increase the risk of dementia especially in elderly, as has been shown in several large studies. The aim of this review article is to inform physicians of the risk of anticholinergic drugs, as prescribing of anticholinergics is not a rare event even in patients at high risk of dementia. It is desirable that physicians carefully assess the benefits and risks of medicinal products and, if possible, lower the anticholinergic burden in their patients. Lists of anticholinergic drugs should be routinely used not only in research, but also in everyday clinical practice to quantify anticholinergic burden at seniors.

Key words: anticholinergic drugs, dementia, anticholinergic burden.

Anticholinergika (parasymptolytika) jsou látky, které působí buď na muskarinové receptory (pak se nazývají antimuskarinika), nebo na nikotinové receptory (ganglioplegika). Ganglioplegika mají v medicíně zanedbatelný význam, a proto se pojmem anticholinergika rozumí léky s antimuskarinovým účinkem, tak tomu je i v našem článku. U některých léků je anticholinergní účinek žádoucí (například atropin, močová spasmolytika). Většinu léků s anticholinergním působením však užíváme pro jejich jiné vlastnosti, než je anticholinergní účinek, a proto zařazujeme tyto léky do jiných lékových skupin (karbamazepin je antiepileptikum, paroxetin je antidepresivum, tramadol je analgetikum). Anticholinergní působení je u těchto léků nepřijatelným „přívazkem“, se kterým se v běžné praxi často ani nepočítá. S narůstajícími počty léků,

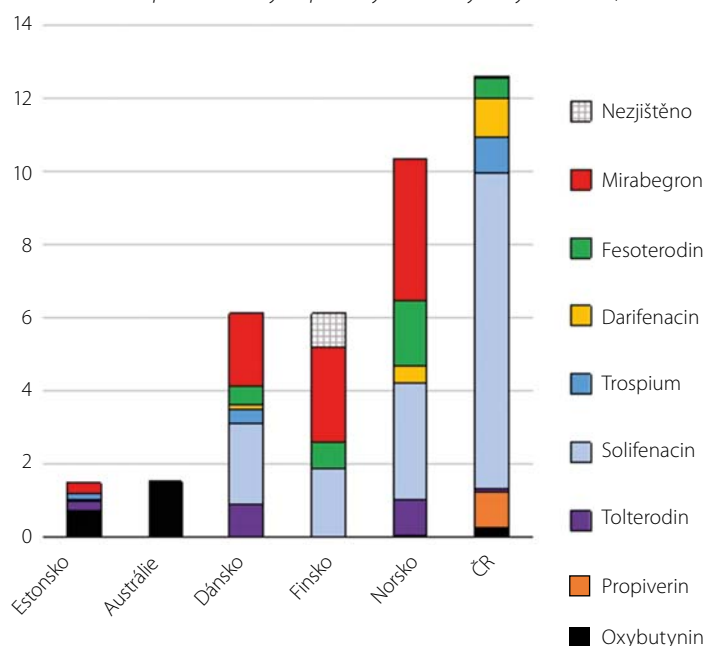
kteří pacienti současně užívají, narůstají i počty pacientů, kteří užívají alespoň jeden lék s anticholinergním působením, a to zejména u seniorů. Příčinou je nejen zvyšující se podíl seniorů v populaci, ale i narůstající spotřeba léčiv obecně, což se týká i léků nevhodných ve stáří (1, 2, 3), k nimž patří i anticholinergika. Například spotřeba močových spasmolytik za posledních deset let narostla v ČR více než čtyřikrát na hodnoty 13,14 DDD/1 000 obyvatel/den v roce 2018 (SÚKL), což převyšuje spotřebu těchto léčiv v řadě vyspělých zemí (viz graf 1). Přitom roční spotřeba mirabegronu (což je jediné močové spasmolytikum, které nemá žádné anticholinergní působení, v grafu znázorněn jasně červeně) je v ČR na rozdíl od Dánska, Finska nebo Norska zcela zanedbatelná (údaje z let 2015 až 2017).

Centrální nervová soustava (CNS) u seniorů je zvýšeně citlivá na anticholinergní léčiva. Důvodem jsou věkem podmíněné změny v CNS, které se týkají produkce neurotransmitů (snížení produkce acetylcholinu při postupujícím úbytku cholinergních neuronů), zvýšené permeability hematoencefalické bariéry i obecně klesajících adaptačních schopností CNS a mozkové plasticity (4). Profesorka Topinková v článku z roku 2012 uvádí, že o možných nežádoucích účincích antimuskarinik na CNS seniorů se diskutuje, dnes o osm let později se již má za prokázané, že podávání léků s klinicky významným anticholinergním působením skutečně souvisí se zvýšením rizika demence a že při užívání dvou či více takových léků se anticholinergní



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Michal Prokeš, prokes@drugagency.cz
DrugAgency, a. s., Klokotská 833/1a, 148 00 Praha

Cit. zkr: Med. praxi 2020; 17(3): 182–189
Článek přijat redakcí: 13. 1. 2020
Článek přijat k publikaci: 23. 3. 2020

Graf 1. Porovnání spotřeb močových spasmolytik v ČR a vybraných zemích (DDD/1 000 obyvatel/den)**Tab. 1.** Nejčastější periferní a centrální nežádoucí účinky léků s anticholinergním působením (4)

Periferní anticholinergní nežádoucí účinky
Sucho v ústech (snížená produkce slin – zvýšené riziko zubního kazu, paradentózy nebo kandidózy v dutině ústní)
Zácpa, poruchy motility GIT, zhoršení gastroezofageálního refluxu
Neostře vidění
Tachykardie
Retence moči
Zvýšení nitroočního tlaku (glaukomový záchvat) u pacientů s glaukomem
Snížená produkce slz, syndrom suchého oka
Centrální anticholinergní nežádoucí účinky
Kognitivní poruchy prokázány neuropsychologickými testy, ovlivnění psychomotorického tempa ve smyslu urychlení nebo zpomalení
Poruchy paměti, zhoršení demence
Excitace, agitovanost, delirium
Poruchy spánkové architektury, nespavost, somnolence
Bolesti hlavy, nestabilita a/nebo nejistota v prostoru, závrať, zvýšené riziko pádů

Tab. 2. Přehled seznamů anticholinergních léků (14)

Zkratka	Stupnice intenzity působení	Zdroj poznatků	Počty léčivých látek		Autor, rok a číslo odkazu na literaturu
			Celkem	s AChP	
ACB	0–3	Publikované údaje a názor odborníků	88	88	Boustani 2008 a 2012, USA (5)
ADS	0–3	Názor odborníků	117	102	Carnahan 2006, USA (6)
ABC	0–3	Anticholinergní aktivita in vitro a názor odborníků	27	23	Ancelin 2006, Francie (7)
CrAS	0–3	Publikované údaje a názor odborníků	60	56	Han 2008, USA (8)
ARS	0–3	Publikované údaje a názor odborníků	49	47	Rudolph 2008, USA (9)
AAS	0–4	Anticholinergní aktivita in vitro a názor odborníků	99	24	Ehrt 2010, Norsko (10)
ACL	0–3	Dříve publikované stupnice a názor odborníků	49	49	Sittironnarit 2011, Austrálie (11)

AChP – anticholinergní působení; ACB – Anticholinergic Cognitive Burden Scale; ADS – Anticholinergic Drug Scale; ABC – Anticholinergic Burden Classification; CrAS – Clinician-rated Anticholinergic Score; ARS – Anticholinergic Risk Scale; AAS – Anticholinergic Activity Scale; ACL – Anticholinergic Loading Scale

působení zesiluje. V tabulce 1 jsou uvedeny nejčastější periferní a centrální nežádoucí účinky anticholinergik (4).

Anticholinergika se klasicky třídí podle toho, na který orgán působí nebo jakou chorobu léčí: anticholinergika gastrointestinálního traktu (GIT), močová spasmolytika, antidepresiva, antihistaminika a další. Při zvažování předpisu anticholinergik u konkrétního pacienta je třeba zvážit možné přínosy a rizika a je vhodné zohlednit též míru anticholinergního působení uvažovaných léků. Tu lze změřit (respektive odhadnout) dvojím způsobem:

- In vitro, kdy se měří plazmatické koncentrace anticholinergik potřebné k inhibici cholinergních receptorů.
- In vivo, prostřednictvím klinických pozorování incidence a závažnosti nežádoucích účinků jednotlivých léčiv.

V letech 2006 až 2012 řada autorů vyhodnotila anticholinergní aktivitu řady léků a publikovala seznamy léků s tím, že se pokusila stratifikovat míru jejich anticholinergního působení (viz tabulka 2). Anticholinergní působení bylo uvedeno jako vysoké, střední, nízké nebo žádné. Nejčastěji je používána ACB Scale autorů Boustani et al., 2008 (5).

Studie, respektive seznamy léků s anticholinergním působením uvedené v tabulce 2, hodnotí většinu léků podobným způsobem, avšak u některých léků ke shodě odborníků na míru klinického významu anticholinergní aktivity zatím nedochází. Solidní důkazy v tomto směru nejsou dostupné. Při tvorbě záznamů lékových interakcí anticholinergních léků v rámci Databáze lékových interakcí DrugAgency, a. s. (12), a tedy i tabulky 3 tohoto článku byly využity souhrnné práce Durán et al., 2013 (13) a Salahudeen et al., 2015 (14), kteří provedli důslednou metaanalýzu studií uvedených v tabulce 2. Značné rozdíly hodnocení vidíme např. u metoklopramidu, kvetiapiinu nebo některých anxiolytik. I v takových případech lze potvrdit, že anticholinergní působení u těchto léků skutečně existuje. Některé z léků uvedených v tabulce 3 mohou zvyšovat riziko demence ještě dalším mechanismem, například útlumem CNS (neuroleptika, některá antidepresiva, anxiolytika).

Než lékař začne používat seznam léků s anticholinergním účinkem k optimalizaci farmakoterapie u svých pacientů, měl by znát odpověď na následující otázky:

Tab. 3. Seznam léčivých látek s anticholinergním působením sestavený pro ČR

Skupina	Látka	ATC	Anticholinergní působení podle metaanalýzy Salahudeen et al, 2015 (14)	Léčivý přípravek (příklad)*
Analgetika	morfin	N02AA01	slabé	Morphin Biotika
	oxykodon	N02AA05	slabé	Oxycontin
	pethidin	N02AB02	slabé až střední	Doslin
	fentanyl	N02AB03	slabé	Durogesic, Fentalis
	tramadol	N02AX02	střední	Tramal, Mabron, Tralgit
	methadon	N07BC02	střední	Misyo
Antacida	ranitidin	A02BA02	slabé až střední	Ranisan
	famotidin	A02BA03	slabé	Quamatel, Famosan
	lansoprazol	A02BC03	slabé	Lanzul
Jiná léčiva GIT	atropin	A03BA01	silné	Atropin Biotika
	metoklopramid	A03FA01	slabé až silné	Degan, Cerucal
	domperidon	A03FA03	slabé	Motilium
	dimenhydrinát	A04AB02	silné	Travel-Gum, Arlevert
	difenhydramin	A04AB05	silné	Psilo-balsam
	loperamid	A07DA03	slabé až střední	Imodium, Loperon
Antidepresiva	imipramin	N06AA02	silné	Melipramin
	klomipramin	N06AA04	silné	Anafranil
	amitriptylin	N06AA09	silné	Amitriptylin Slovakovarma
	nortriptylin	N06AA10	střední až silné	Nortrilen
	dosulepin	N06AA16	střední	Prothiaden
	maprotilin	N06AA21	silné	Ludiomil
	fluoxetin	N06AB03	slabé	Margilan, Deprex Léčiva
	citalopram	N06AB04	slabé	Seropram, Citalec, Citalom
	paroxetin	N06AB05	slabé až silné	Remood, Arketis, APO-Parox
	sertralin	N06AB06	slabé	Asentra, Zoloft, Sertralin Actavis
	fluvoxamin	N06AB08	slabé	Fevarin
	escitalopram	N06AB10	slabé	Ciprexal, Elicea, Itakem
	trazodon	N06AX05	slabé	Trittico
	mirtazapin	N06AX11	slabé	Mirtazapin (Sandoz, Mylan...) Mirzaten Oro
	bupropion	N06AX12	slabé	Wellbutrin, Elontril
	venlafaxin	N06AX16	slabé	Olwexia, Argofan, Venlafaxin Mylan
Antiepileptika	fenobarbital	N03AA02	slabé	Phenaemal, Phenaemaletten
	klonazepam	N03AE01	slabé	Rivotril
	karbamazepin	N03AF01	střední	Tegregol, Neurotop, Biston
Antihistaminika	doxylamin	R06AA09	střední	Dornite
	dimetinden	R06AB03	střední	Fenistil
	promethazin	R06AD02	silné	Prothazin
	levocetirizin	R06AE09	slabé	Cezerta, Xyzal, Zenaro
	cetirizin	R06AR07	slabé až střední	Zodac, Zyrtec, Analergin
	bisulepin	R06AX	slabé	Dithiaden
	cypheptadin	R06AX02	střední až silné	Peritol
	loratadin	R06AX13	slabé až střední	Claritine, Flonidan
	ketotifen	R06AX17	slabé	Ketotifen AL
	fexofenadin	R06AX26	slabé až střední	Ewofex, Fexigra
	desloratadin	R06AX27	slabé	Aerius, Dasselta
Antimigrenika	sumatriptan	N02CC01	slabé	Sumatriptan Actavis, Mylan
	naratriptan	N02CC02	slabé	Naramig
	zolmitriptam	N02CC03	slabé	Zomig
Antiparkinsonika	biperiden	N04AA02	silné	Akineton
	procykolidin	N04AA04	silné	Kemadrin
	levodopa/karbidopa	N04BA02	slabé	Isicom, Madopar
	amantadin	N04BB01	střední	Viregyt-K, PK-Merz
	entakapon	N04BX02	slabé	Comtan
Antipsychotika	chlorpromazin	N05AA01	silné	Plegomazin
	levomepromazin	N05AA02	střední až silné	Tisercin
	flufenazin	N05AB02	střední až silné	Afluditen
	haloperidol	N05AD01	slabé až střední	Haloperidol-Richter, Haloperidol decanoat

Skupina	Látka	ATC	Anticholinergní působení podle metaanalýzy Salahudeen et al, 2015 (14)	Léčivý přípravek (příklad)*
Antipsychotika	ziprasidon	N05AE04	slabé	Zeldox, Zypsilan
	chlorprotixen	N05AF03	střední	Chlorprothixen Léčiva
	loxapin	N05AH01	střední	Adasuve
	klozapin	N05AH02	střední až silné	Clozapin desitin, Leponex
	olanzapin	N05AH03	střední	Zyprexa, Olanzapin Mylan, Actavis, atd.
	kvetiapin	N05AH04	slabé až silné	Kventiax, Ketilept, Quetiapin Mylan, atd.
	asenapin	N05AH05	slabé	Sycrest
	lithium	N05AN01	slabé	Lithium Carbonicum
	risperidon	N05AX08	slabé	Risperdal, Medorisper
	aripiprazol	N05AX12	slabé	Abilify, Aripiprazol Sandoz atd.
Anxiolytika, hypnotika	paliperidon	N05AX13	slabé	Xeplion, Invega
	diazepam	N05BA01	slabé	Diazepam Slovakoforma
	chlordiazepoxid	N05BA02	slabé	Elenium
	oxazepam	N05BA04	slabé	Oxazepam Léčiva
	lorazepam	N05BA06	slabé až silné	Temelor
	alprazolam	N05BA12	slabé až silné	NeuroI, Xanax, Frontin
	hydroxyzin	N05BB01	silné	Atarax
Léčiva dýchacích cest	midazolam	N05CD08	slabé	Dormicum, Midazolam Accord
	teofylin	R03DA04	slabé až střední	Euphyllin, Afonilum, Theoplus
	kodein	R05DA04	slabé až střední	Codein Slovakoforma, Korylan, Talvosilen, Ultracod
Močová spazmolytika	dextromethorfan	R05DA09	slabé	Robitussin, Mugotussol, Stopex
	oxybutynin	G04BD04	silné	Ditropan, Uroxal
	propiverin	G04BD06	silné	Mictonorm, Mictonetten
	tolterodin	G04BD07	silné	Detrusitol
	solifenacin	G04BD08	střední až silné	Vesicare, Solifenacin G.L.P atd.
	trospium	G04BD09	silné	Spasmed, Uraplex
	darifenacin	G04BD10	silné	Emselex
Muskuloskeletální systém	fesoterodin	G04BD11	silné	Toviaz
	baklofen	M03BX01	střední	Baclofen Polpha, Baclofen Meduna
	tizanidin	M03BX02	silné	Sirdalud
Jiné lékové skupiny	kolchicin	M04AC01	slabé až silné	Colchicum-dispert
	furosemid	C03CA01	slabé	Furon, Furorese
	klindamycin	J01FF01	slabé	Dalacin C, Clindamicin Kabi

- Je souvislost mezi užíváním anticholinergik a vznikem demence prokázána nebo se jedná o hypotézu?
- Je taková souvislost prokázána u všech léků s anticholinergním působením nebo jen u silných anticholinergik?
- Je taková souvislost prokázána u všech lékových skupin anticholinergik nebo jen u některých (např. antidepresiva, močová spazmolytika atd.)?

Důkazy o adici centrálních nežádoucích účinků anticholinergik

Ve studii autorů Cai et al., 2013 (15) u 3 690 pacientů byla prokázána přímá úměra mezi stupněm zátěže léčiv s anticholinergním působením a vznikem mírného kognitivního deficitu (mild cognitive impairment). Riziko vzniku mírného kognitivního deficitu činilo 2,73 (1,27–5,87 na 95% hladině spolehlivosti) u pacientů užívajících

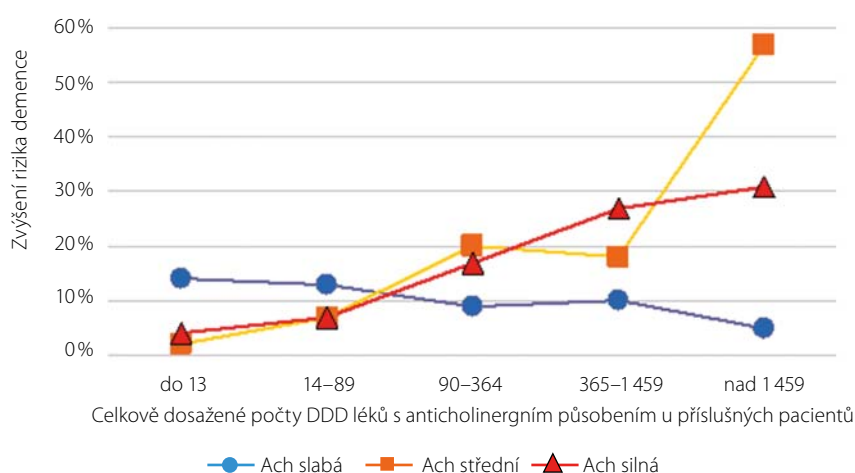
tři a více léčivých látek s anticholinergním působením oproti pacientům bez anticholinergní medikace.

V prospektivní studii autorů Gray et al., 2015 (16) u 3 434 pacientů ve věku 65 let a více byla sledována terapie léčiv s anticholinergním působením a zároveň vznik demence. Průměrná délka sledování činila 7,3 roku. Demence vznikla u 23 % pacientů, u čtyř pětín těchto pacientů se pak jednalo o demenci Alzheimerova typu. Byl nalezen těsný vztah mezi množstvím užitých standardizovaných dávek léčiv s anticholinergním působením a rizikem vzniku demence ($p < 0,001$). U pacientů, kteří v minulosti požíli více než 1 095 standardizovaných dávek léčiv s anticholinergním působením, bylo riziko vzniku demence 1,54krát vyšší (1,21–1,96 na 95% hladině spolehlivosti) než u pacientů, kteří léky s anticholinergním působením neužívali.

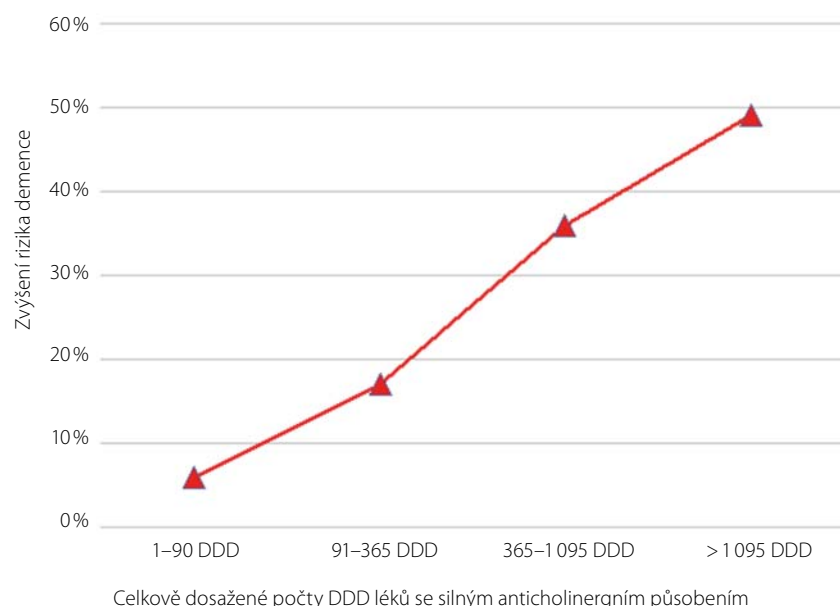
V retrospektivní studii autorů Pfistermeister et al., 2017 (17) nad databází GIB-DAT u 89 579

pacientů hospitalizovaných na geriatrických jednotkách v Bavorsku bylo vyhodnoceno 797 440 léků předepsaných na recepty, přičemž bylo zjišťováno, do jaké míry koreluje výskyt demence s dlouhodobě podávanou anticholinergní léčbou. Anticholinergní účinek léčiv byl stratifikován podle ACB scale autorů Boustani et al., 2008 (5), léčivu byla přiřazena číselná hodnota 1, 2 nebo 3 podle toho, zda se jednalo o anticholinergikum slabé, střední nebo silné. Při užívání více takových léčiv se hodnoty sčítaly, čímž bylo získáno ACB skóre konkrétního pacienta (v daný den). Toto číslo se pak násobilo délkou užívání takových kombinací, čímž bylo získáno celkové kumulativní skóre anticholinergního působení. Stav kognice byl vyhodnocován prostřednictvím MMSE a 4d+5. Bylo zjištěno, že stav demence statisticky významně koreloval s celkovým kumulativním skóre anticholinergního působení. Na výsledku se podílela silná anticholinergika ze 78%. Mezi nejčastějšími anticholinergiky se střední nebo

Graf 2. Zvýšení rizika demence v závislosti na počtu DDD léčiv s ACB skóre 1, 2 a 3 (Richardson, 2018)



Graf 3. Zvýšení rizika demence v závislosti na počtu DDD léčiv se silným anticholinerním působením (Coupland, 2019)



vysokou aktivitou patřily kvetiapin, amitriptylin, karbamazepin, doxepin a amantadin.

Richardson et al., 2018 (18) ve studii nad databází praktických lékařů CPRD ve Velké Británii vyhodnotili ACB skóre u 40 770 pacientů s demencí a porovnali je s ACB skóre u 283 993 pacientů bez demence. Zjistili, že pravděpodobnost vzniku demence je nepatrně vyšší už při předepsání jakéhokoli anticholinergika (ACB skóre do 3,0) o 6 až 7 % ($p < 0,01$). Při ACB skóre mezi 3,0 až 3,9 pravděpodobnost demence činila 12 % a při ACB skóre nad 5,0 již 28 % (vždy $p < 0,01$).

Poté Richardson et al. oddělili zvlášť pacienty s anticholinergiky slabými, středně silnými a silnými a zjišťovali, zda při vyšší expozici těchto léků dochází k vyššímu riziku demence (viz graf 2). Z grafu 2 je zřejmé, že vyšší zátěž ve smys-

lu vyššího počtu DDD (definovaných denních dávek) požitých v minulosti, vedla k vyššímu riziku demence zejména u pacientů se silnými anticholinergiky. Nejčastějšími léky v této skupině byly amitriptylin, dosulepin, paroxetin, oxybutynin a tolterodin. Podobnou křivku vidíme i pro pacienty s anticholinergiky středními, ale statisticky významný rozdíl byl zjištěn pouze u expozice nad 1 459 DDD, což mohlo být způsobeno výrazně nižším počtem pacientů s těmito léky. V této skupině převažoval karbamazepin (87 % všech léků). U pacientů léčených pouze slabými anticholinergiky žádný vztah mezi vyšší expozicí a procentem demence nebyl zjištěn, i když statistická významnost rozdílu (ve smyslu zvýšení četnosti demence u těchto anticholinergik) byla prokázána.

Coupland et al., 2019 (19) v podobné studii nad databází praktických lékařů QResearch database zjišťovali riziko vzniku demence při podávání léků se silným anticholinerním působením v předchozích 10 letech. Na rozdíl od předchozích studií tedy autoři nezapočítávali expozici léků se slabým nebo středně silným anticholinerním působením, s výjimkou karbamazepinu i oxkarbazepinu, které hodnoceny byly. Výsledky jsou znázorněny v grafu 3, který potvrzuje, že vznik demence závisí na vyšší expozici silným anticholinergikům. Expozice léků byly vyjádřeny v počtu denních definovaných dávek (DDD), které dotyčný pacient v čase hodnocení v průběhu léčby požil (jedná se tedy o kumulativní expozici).

Coupland et al., 2019 tedy potvrdili závěry studie Richardson et al., 2018, a navíc přinesli důkazy o působení jednotlivých skupin anticholinergik na vznik demence. V tabulce 4 jsou znázorněny skupiny, u kterých bylo prokázáno vyšší riziko demence, nebo byla alespoň naznačena určitá tendence k takovému riziku. Tak jako v grafu 3 jde i v tabulce 4 o expozici kumulativní, tedy celkové množství DDD, které určití pacienti v průběhu léčby požili. Ne vždy se u jednotlivých lékových skupin podařilo prokázat nejvyšší riziko ve skupině pacientů s nejvyšší expozicí (nad 1 095 dní, tedy více let) z důvodů malého počtu pacientů, kteří tak dlouho vydrželi užívat příslušné léky. Je třeba přiznat, že riziko demence se nepodařilo prokázat u myorelaxancií, pravděpodobně z důvodů jejich krátkodobého podávání, a gastrointestinálních spasmolytik. Riziko demence se nepodařilo prokázat ani u anticholinergik v inhalačních lékových formách (ipratropium, glykopyrronium) a ani u disopyramidu (antiarytmikum), který užívalo jen několik desítek pacientů.

Poznámky k vybraným lékovým skupinám

Antipsychotika

Klasická antipsychotika (neuroleptika), ke kterým patří např. chlorpromazin, levomepromazin nebo flufenazin (např. Tisercin, Afluditen, Plegomazin) vykazují silné anticholinerní nežádoucí účinky periferní i centrální. Výrobci těchto léků uvádí, že jejich podávání je kontraindikované u glaukomu s uzavřeným úhlem a u retence moči. Výrobce chlorprothixenu sice takové kon-

Tab. 4. Riziko vzniku demence u jednotlivých skupin léčiv s anticholinergním působením (podle 19)

Skupina	Nejvyšší hodnota rizika demence	95% hladina spolehlivosti	Expozice DDD s nejvyšší hodnotou rizika	Sledovaná anticholinergní léčiva ve studii Coupland, 2019
Antipsychotika	2,09	1,76–2,47	366–1 095	chlorpromazin, levomepromazin, perfenazin, thioridazin, kvetiapin, olanzapin, pimozid, trifluoperazin, periciazin
Antiparkinsonika	1,68	1,09–2,58	91–365	benzatropin, orfenadrin, procykolidin, trihexyfenidyl
Močová spasmolytika	1,65	1,56–1,75	> 1 095	oxybutinin, propiverin, tolterodin, solifenacin, trospium, darifenacin, fesoterodin, flavoxat
Antiemetika	1,41	1,27–1,56	366–1 095	dimenhydrinát, promethazin, prochlorperazin, promazin
Antiepileptika	1,39	1,22–1,57	> 1 095	karbamazepin, oxkarbazepin
Antidepresiva	1,29	1,24–1,34	> 1 095	tricyklická antidepresiva (např. amitriptylin), paroxetin
Antihistaminika	1,14	0,98–1,34	> 1 095	bromfeniramin, chlorfeniramin, klemastin, cyproheptadin, difenhydramin, hydroxyzin

traindikace neuvádí, ale na možné anticholinergní působení upozorňuje, respektive radí přijmout bližší nespecifikované „zvláštní opatření“ pro použití u pacientů s poruchami močení, retencí moči, stenózou pyloru, ileem. Haloperidol je v tomto smyslu zřejmě méně rizikovým lékem. Z atypických antipsychotik byl pouze klopazapin (např. Leponex, Clozapin desitin) zařazen do skupiny s vysokým rizikem alespoň v jednom ze seznamů (studií) uvedených v tabulce 2. Slabé nebo středně silné anticholinergní působení lze očekávat u kvetiapinu (např. Kventiax, Ketilept, Quetiapin Mylan, atd.), olanzapinu (např. Zyprexa, Olanzapin Mylan, Olanzapin Actavis, atd.), risperidonu (např. Risperdal, Medorisper) a některých dalších léků této skupiny.

Antiparkinsonika

Pro vznik a rozvoj Parkinsonovy nemoci má zvláštní význam účinek dopaminu (vytvářeného v neuronech substantia nigra) na D2 receptory a účinek acetylcholinu (vytvářeného v interneuronech v corpus striatum) na muskarinové receptory. V průběhu Parkinsonovy nemoci se s degenerací dopaminergních buněk snižuje aktivace D2 receptorů a převažuje pak cholinergní působení acetylcholinu. Účinek většiny léků užívaných v terapii Parkinsonovy nemoci spočívá ve vyšší aktivaci D2 receptorů (zejména podáváním levodopy), pouze v případě biperidenu a procykolidinu se využívá jejich anticholinergní působení. Výrobce biperidenu (Akineton) uvádí, že podávání biperidenu je kontraindikované u pacientů s neléčeným glaukomem s úzkým úhlem a se stenózami v oblasti gastrointestinálního charakteru, s megakolonem nebo s neprůchodností střev. Výrobce procykolidinu (Kemadrin) v těchto případech radí pouze opatrnost, lékař má prý v konkrétních případech zvážit poměr mezi přínosem a rizikem. Sucho

v ústech, zácpa, snížení perspirace, tachykardie a poruchy močení jsou podle SPC biperidenu vzácné, respektive velmi vzácné, protože biperiden působí anticholinergicky především v CNS. Podle SPC procykolidinu (Kemadrin) je výskyt takových nežádoucích účinků častý. Oba výrobci uvádějí, že anticholinergní účinek může být zvýšen při současné aplikaci s jinými anticholinergiky. Výrobce procykolidinu mezi méně častými nežádoucími účinky uvádí i narušení kognitivních funkcí, to samozřejmě můžeme očekávat i u biperidenu.

Močová spasmolytika

Žádoucím účinkem močových spasmolytik (kromě mirabegronu – Betmiga, viz níže) je antagonizovat muskarinový receptor M3, aby byl uvolněn tonus hladkých svalů močového měchýře. Tím se zvyšuje maximální objem močového měchýře, zvyšuje se compliance detruzoru a snižuje se frekvence mikce a urgentního nucení na močení. Některá močová spasmolytika se též užívají při spastických bolestech v oblasti urogenitálního ústrojí. Všechny léky této skupiny mají silné anticholinergní účinky, většina z nich působí ještě na další M-receptory. Mezi taková neselektivní anticholinergika patří oxybutinin (Ditropan, Uroxal), propiverin (Mictonorm, Mictonetten) a trospium (Spasmed, Uraplex) a částečně i tolterodin (Detrusitol), kdežto solifenacin (např. Vesicare), fesoterodin (Toviaz) a darifenacin (Emselex) jsou zařazovány mezi selektivní anticholinergika, která působí přednostně na M3 receptory, viz Mašata, 2007 (20) a také Matoušková, 2009 (21). Selektivita všech těchto léků je relativní, nejvyšší je zřejmě u darifenacinu. Trospium selektivní není, teoreticky by však nemělo pronikat přes hematoencefalickou bariéru (pokud tato není porušena). Nově se uka-

zuje, že průnik trospia přes hematoencefalickou bariéru výrazně zvyšují inhibitory glykoproteinu P. Mezi významné inhibitory glykoproteinu P patří nejen verapamil, diltiazem, spironolakton a omeprazol, ale také některé běžně užívané potravinové doplňky a koření, jako je pepř, zázvor a kurkuma. Proto je třeba u seniorů postupovat obezřetně i při indikacích trospia.

Výrobce oxybutyninu (např. Ditropan, Uroxal) uvádí, že jeho podávání je kontraindikované u glaukomu s uzavřeným úhlem nebo mělkou přední komorou, u pacientů s obstrukcí v oblasti uretry, u gastrointestinální obstrukce, střevní atonie nebo paralytického ileu. Podobná upozornění uvádí výrobci ostatních močových spasmolytik, propiverin je též kontraindikován u pacientů s tachyarytmií, a tolterodin u pacientů s močovou retencí.

Z toho vyplývá, že obtěžují-li pacienta nejvíce anticholinergní nežádoucí účinky periferního typu, měl by lékař volit co nejvíce selektivní močové spasmolytikum. Pokud se obáváme centrálních nežádoucích účinků (nebo pokud už se vyskytly), mělo by být upřednostňováno trospium. Optimálním lékem z tohoto úhlu pohledu je však mirabegron (Betmiga), neboť jeho účinek nespočívá v anticholinergním působení, ale v agonistickém působení na β_3 -receptory. Přípravek Betmiga je již opět hrazen, ovšem náklady na terapii nejsou zanedbatelné, a to zhruba 1 000 Kč za měsíc. Lék má omezení L/GYN, URN a „P“. I praktický lékař je oprávněn na mirabegron vystavit recept „na pojišťovnu“, pokud mu to doporučí specialista v oboru urologie nebo gynekologie a splní indikační omezení P, které zní:

„Léčivý přípravek je hrazen při nesnášenlivosti (nutnost přerušit léčbu pro významné vedlejší účinky) nebo nedostatečné účinnosti (snížení urgentních nebo inkontinentních epizod

o méně než 50 % a počet mikcí o méně než 20 %) anticholinergik v neretardovaných lékových formách pro p. o. aplikaci u nemocných postižených hyperaktivním měchýřem (počet mikcí 8 a více/24 hod., z toho minimálně jedna mikce za noc, nejméně jedna epizoda urgencye, nebo jedna epizoda inkontinence/24 hod.). Po 3 měsících terapie bude hodnocen stav pacienta na základě anamnestických údajů před zahájením terapie anticholinergiky. Terapie je nadále hrazena, pouze pokud dojde k poklesu počtu mikcí/24 h nejméně o 20 %, nebo poklesu urgentních epizod nejméně o 50 %, nebo k poklesu inkontinentních epizod nejméně o 50 %. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena pouze 1 tbl. denně nebo 2 náplasti/týden“.

Z toho vyplývá, že když se praktický lékař (na doporučení specialisty) rozhodne mirabegron předepisovat na úhradu pojišťovnou, je povinen frekvenci mikcí kontrolovat a v případě nesplnění podmínek úhrady preskripci ukončit. Samozřejmě mirabegron může bez podmínek úhrady vystavit jakýkoli lékař, pokud si lék bude hradit sám pacient.

Dále je třeba upozornit, že (kromě trospia) jsou všechna močová spasmolytika metabolizována na CYP3A4, a proto u nich očekáváme **farmakokinetické interakce** (včetně mirabegronu, který žádné anticholinergní působení nemá). Při podání inhibitoru CYP3A4 (jako je např. klarithromycin, ale též verapamil, diltiazem) plazmatické koncentrace těchto spasmolytik stoupají. Význam této interakce je nejvyšší u oxybutininu a propiverinu (stupeň 3), u ostatních močových spasmolytik se zvyšují plazmatické koncentrace dvoj – i vícenásobně (se stupněm významu interakce 5). Nejcitlivějším spasmolytikem je v tomto smyslu darifenacin, jehož podávání je s účinnými inhibitory CYP3A4 kontraindikované. Tolterodin, darifenacin a fesoterodin jsou nejen substráty CYP3A4, ale také substráty CYP2D6. Jejich plazmatické koncentrace jsou též zvyšovány inhibitory CYP2D6, jako jsou například antidepresiva paroxetin a fluoxetin (která mají též vlastní anticholinergní působení). Všechny tyto interakce samozřejmě mohou zvýšit frekvenci a intenzitu anticholinergních nežádoucích účinků. Mirabegron je kromě toho i středně silným inhibitorem CYP2D6, může tedy zvyšovat plazmatické koncentrace substrátů CYP2D6, jako je například

z beta-blokátorů metoprolol, nebivolol, carvedilol, z antidepresiv amitriptylin, imipramin a paroxetin. Substráty CYP2D6 jsou i tramadol a kodein, které se prostřednictvím CYP2D6 metabolizují na aktivně působící analgetikum. Mirabegron může tuto cestu metabolizace zpomalit a způsobit tak nižší analgetické působení tramadolu i kodeinu.

Antiemetika

Moxastin (Kinedryl) patří mezi sedativní antihistaminika I. generace, která působí antagonisticky nejen na histaminových, ale též na muskarinových receptorech. Výrobce přípravku Kinedryl uvádí, že podávání moxastinu je kontraindikované u glaukomu, hypertrofie prostaty a u obstrukce trávicího systému a že moxastin potencuje antimuskarinový účinek ostatních antimuskarinik, jako je např. atropin a tricyklická antidepresiva. Podobné účinky má i dimenhydrinát (např. Travel-Gum), jehož podávání je kontraindikované u pacientů se stenózou GIT traktu nebo ústí močového měchýře a s paralytickým ileem a na Slovensku též u pacientů s glaukomem s úzkým úhlem a s hyperplazií prostaty s močovým reziduem. Výrobce promethazinu považuje za kontraindikaci retenci moči, a pacienty s rizikem glaukomu s uzavřeným úhlem a upozorňuje na riziko zesílení anticholinergních účinků při podávání s jinými anticholinergiky. Prochlorperazin v ČR již není registrován.

Antiepileptika

Karbamazepin byl dříve často užívaným antiepileptikem i lékem na neuropatickou bolest, pro své nežádoucí účinky včetně anticholinergního působení se od jeho podávání již ustupuje. Kromě toho je induktorem většiny oxidáz (CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19 a další), jeho dlouhodobé podávání snižuje plazmatické koncentrace řady důležitých léků (včetně statinů, antihypertenziv a dalších). Oxkarbazepin v ČR není registrován.

Antidepresiva

Téměř všechna tricyklická a tetracyklická antidepresiva vykazují silný anticholinergní účinek, který pacienty značně obtěžuje a bývá i příčinou vysazení těchto léků. Výrobce amitriptylinu uvádí, že amitriptylin má anticholinergní účinky včetně centrálního působení,

že podávání amitriptylinu je kontraindikované kromě jiného u pacientů s glaukomem a s paralytickým ileem, a že amitriptylin potencuje anticholinergní účinky jiných anticholinergik. Při léčbě enurézy se nemá amitriptylin kombinovat s anticholinergiky. Výrobci ostatních tricyklických antidepresiv sice takové kontraindikace neuvádí, upozorňují však na možný vznik anticholinergních nežádoucích účinků. Někteří výrobci varují, že u pacientů s kontaktními čočkami může vlivem snížené lakrimace a vlivem nahromadění mukózních sekretů dojít k poškození epitelu rohovky. Informují i o potenciaci anticholinergních účinků jinými anticholinergiky.

Selektivní inhibitory zpětného vstřebávání serotoninu (SSRI) mají všeobecně lepší bezpečnostní profil než výše zmíněná tricyklická antidepresiva, neznámá to však, že jejich podávání je vždy zcela bezpečné. O většině z SSRI víme, že vykazují určité anticholinergní působení, přičemž nejsilnější bylo zjištěno u paroxetinu. Výrobce paroxetinu uvádí, že paroxetin má nízkou afinitu k muskarinovým receptorům, ale že může způsobit mydriázu a že by měl být užíván s opatrností u pacientů s glaukomem. Nezmiňuje žádné lékové interakce paroxetinu s jinými anticholinergiky. Salahudeen (13) uvádí, že paroxetin byl hodnocen v šesti ze sedmi seznamů anticholinergik (viz tabulka 2), přičemž tři studie jej zařadily mezi léčiva se střední anticholinergní aktivitou (včetně centrálního působení), dvě studie jej zařadily mezi léčiva se slabou anticholinergní aktivitou a jedna studie jej zařadila mezi léčiva se silnou aktivitou (včetně centrálního působení). Z toho je zřejmé, že názory na sílu anticholinergního působení paroxetinu se různí a že bychom tento nežádoucí účinek neměli podceňovat.

Tab. 5. Faktory zvyšující riziko centrálních nežádoucích účinků léků s anticholinergním působením (4)

Rizikový faktor
Věk nad 70 let
Existující onemocnění CNS: cévní mozková příhoda, Parkinsonova nemoc, roztroušená skleróza, neurodegenerativní a vaskulární postižení, demence
Delirium v anamnéze (např. při hospitalizaci)
Subjektivní poruchy kognice (porucha paměti, řeči, myšlení)
Farmakoterapie léčiv s anticholinergním potenciálem

Závěr

Senioři neřídka užívají řadu léků s pestrým seznamem nežádoucích účinků, a tak praktický lékař často stojí před obtížnou volbou, zda u dotyčného pacienta žádané účinky stále ještě převažují nad účinky nežádoucími, nebo zda již byla překročena hranice únosnosti. Typickým příkladem takových

léků jsou léky s anticholinergním působením, tedy klasická anticholinergika i léky, které sice mají jiné terapeutické působení, ale kromě něj vykazují i anticholinergní nežádoucí účinky. Obecně bychom se měli snažit o snižování anticholinergní lékové zátěže, kterou působí především léky se silným anticholinergním působením. Pokud je třeba takové

léky podávat (respektive když je třeba nemoc léčit a jiný typ léčiva neexistuje), je třeba vybrat nejmeně škodlivý lék a pacienty sledovat a pátrat po příznacích poruchy kognitivních funkcí. Zároveň je třeba vzít v úvahu další rizikové faktory (viz tabulka 5), jejichž přítomnost by mohla pomyslné raménko vah převážít ve smyslu rizikový lék raději nepodat.

LITERATURA

1. Červený R, Topinková E. Geriatrie. Novelizace 2014. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, SVL.
2. Fialová D, Topinková E, Ballóková A, Matějovská-Kubešová H. Expertní konsenzus ČR 2012 v oblasti léčiv a lékových postupů potenciálně nevhodných ve stáří. Klin Farmakol Farm 2013; 27(1): 18–28.
3. SÚKL. Léčiva potenciálně nevhodná ve stáří. Farmakoterapeutické informace 2006; 10–11
4. Topinková E. Nežádoucí účinky antimuskarinik na centrální nervový systém. Urol List 2012; 01(1): 69–74.
5. Boustani MA, Campbell NL, Munger S, et al. Impact of anticholinergics: a review and practical application. Aging Health 2008; 4(3): 311–320.
6. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, et al. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. J Clin Pharmacol. 2006 Dec; 46(12): 1481–1486.
7. Ancelin ML, Artero S, Portet F, et al. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. BMJ 2006; 332: 455–459.
8. Han L, Agostini JV, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. J Am Geriatr Soc. 2008 Dec; 56(12): 2203–2210.
9. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. Arch Intern Med. 2008 Mar 10; 168(5): 508–513.
10. Ehrt U, Broich K, Larsen JP, et al. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010 Feb; 81(2): 160–165.
11. Sittironnarit G, Ames D, Bush AI, Faux N, et al. Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: results from the AIBL study. Dement Geriatr Cogn Disord. 2011; 31(3): 173–178.
12. Databáze lékových interakcí DrugAgency, a.s., <http://lekovainterakce.cz/>, vstup 2. 12. 2012.
13. Durán CE, Azermi M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. Eur J Clin Pharmacol 2013; 69(7): 1485–1496.
14. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. BMC Geriatr. 2015 Mar 25; 15: 31. <https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-015-0029-9> (staženo 28. 11. 2019)
15. Cai X, Campbell N, Callahan C, Boustani M. Long-term anticholinergic use and the aging brain. Alzheimers Dement 2013; 9(4): 377–385.
16. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, et al. Cumulative use of strong anticholinergic medications and incident dementia. JAMA Intern Med 2015; 175(3): 401–407.
17. Pfistermeister B, Tümen T, Gassmann K-G, et al. Anticholinergic burden and cognitive function in a large German cohort of hospitalized geriatric patients. PLoS One. 2017 Feb 10; 12(2): e0171353.
18. Richardson K, Fox C, Maidment I, et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. BMJ. 2018 Apr 25; 361: k1315.
19. Coupland CA, Trevor-Hill, Denning T, et al. Anticholinergic drug exposure and the risk of dementia. A nested case-control study. JAMA Intern Med 2019; 179(8): 1084–1093.
20. Mašata J. Anticholinergní látky v léčbě hyperaktivního močového měchýře. Remedia 2007; 17(1): 89–100.
21. Matoušková M. Solifenacin. Remedia 2009; 19(3): 170–175.